



TITLE:

別出肝臓の灌流実験による肝臓脂質代謝機能に関する研究

AUTHOR(S):

妹尾, 覚

CITATION:

妹尾, 覚. 別出肝臓の灌流実験による肝臓脂質代謝機能に関する研究. 日本外科宝函 1955, 24(2): 179-195

ISSUE DATE:

1955-03-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/206170>

RIGHT:

別出肝臓の灌流実験による肝臓脂質代謝機能に関する研究

京都大学医学部外科学教室第2講座 (指導 青柳安誠教授)

大学院学生 妹 尾 覚

〔原稿受付 昭和30年1月10日〕

A STUDY OF THE FAT METABOLISM IN THE ISOLATED PERFUSED LIVER

by

AKIRA SENŌ

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School.

(Director : Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

Applying the specimens of emulsified fat, prepared in our laboratory, which is administrable intravenously and consists chiefly of neutral fat, the author has made a perfusion experiment of the excised liver through the portal vein.

In order to study the hepatic fat metabolism, both circulating fluid and organ were examined for the quantity of total fatty acid, lipoids and ketones (determination, by HASHINO) as well as the levels of lipase.

The test animals used were mostly cats. In the first place, experiments were carried out with the open system circulator, and the results were compared with those reported by NAKATA on his perfusion experiments of the lung.

In the next place, a long time perfusion (two hours) was executed with ŌHASHI's closed system circulator to study the detailed process of fat metabolism in the liver.

As for the circulating fluid, LOCKE's solution was used for the former experiment, whereas defibrinated blood as diluted with RINGER's solution (1:3) was used for the latter.

According to the varieties of material added to these basic fluids, there were 6 kinds of the fluid used; namely, 1) basic fluid plus fat emulsion, 2) basic fluid plus fat emulsion and methionine, vitamine B₁₂, 3) basic fluid plus fat emulsion and vitamine B₂, and three corresponding fluids without fat emulsion (control fluids).

Perfusion experiment with these 6 kinds of fluid furnished the following results:

(1) The fat globules in the circulating fluid were phagocytized by the KUPFFER's cells, in which they changed into lipoids under the effect of lipase. A part of lipoids thus produced was liberated in the circulating fluid, but the major part passed on to the parenchymatous cells of the liver to be oxidized down to the level of ketone bodies.

It appears that the fat emulsion infused intravenously to the living animal may undergo lipidization through the same primary process as seen above and mostly enters the hepatic parenchymatous cells together with other portion of

infused fat lipoidized in the pulmonary alveolar phagocytes and reticuloendothelial cells of the spleen, to be decomposed, after all, into ketone bodies which release themselves into blood again.

(2) The methionine and vitamine B₁₂ would exceedingly accelerate the phagocytization and lipoidization by / in the KUPFFER's cells, hence facilitate and quicken the oxydation and decomposition of fat into ketones. They worked upon the fore-step of fat metabolism.

(3) The riboflavin seems to be an indispensable agent in the after-step of fat metabolism.

(4) That the liver is far less active biochemically in primary disposition of fat than the lung was established by comparing the results of this experiment with those of NAKATA's irrigation experiment on the lung.

It appears that the lung, with its strong disposition ability, takes, fixes and digests as much fat as possible so as to relieve the liver of the burden of fat disposition, for the liver is responsible not only for fat metabolism, but for the entire functions of the body. The essential role of the liver in fat metabolism is to operate on the secondary stage of fat disposition—the oxydation and decomposition into ketone bodies of (fatty acids) and lipoids entering the hepatic parenchymatous cells.

The author, with his experimental method, thus presented an evidence that our fat emulsion can be utilized as far as to the extent of ketone bodies.

結 言

肝臓は中性脂肪のみならず磷脂質をも含有し、而もこれらの脂肪酸が著しく不飽和である点から、肝臓が飽和脂肪酸の不飽和化の有力な場所とされ、従つて脂質がエネルギー源として利用される時は勿論、それが貯蔵される際にも、脂肪組織からの動員脂質、食物として摂取、吸収された脂質の如何に拘らず必ずその大部分が肝臓を経ねばならぬものとされ、今日肝臓が脂質代謝の上に於ても重要な地位を占めることは広く認められているところである。

従つて肝臓の脂質代謝機能に関しては従来幾多の研究成績が報告されており、既に1906年 Embden は多量の挿入の脂肪酸を以てする剔出肝臓の灌流実験の結果、何れの脂肪酸も常にアセト酢酸の段階迄分解されることを明らかにした。而してその後行われた Quastel, Leloir, Munoz 等の実験成績にしても、実験方法こそ異なるが、何れも実験材料としては専ら脂肪酸を使用し、中性脂肪を使用し考究したものではない。併し乍ら今日に於ては、脂質の吸収機序に関する従来の解明は全く書き改められつゝあるもので、即ち脂質は小

腸でリパーゼの作用で加水分解され、脂肪酸とモノー及びヂーグリセライドを生じ、この脂肪酸、モノー及びヂーグリセライドが胆汁酸と協力して、加水分解されない残余の脂質を容易に而も細かく乳化し、斯くして微細に乳化された脂質は更に加水分解されることなくそのまゝ腸粘膜から吸収され、胸管を経て血行中に入り得て、他方加水分解の結果生じた脂肪酸の一部は腸粘膜から門脈を経て肝臓に至るものであるという Partition theory が正当化されるに至つた。而も食物として摂取された脂質の僅かゝ程度が加水分解されて吸収されるに過ぎず、大部分の脂質は加水分解されることなく、乳化されたまゝ胸管を経て血行中に入ることが一般に信ぜられているのである。従つてこの様に加水分解されることなく吸収された脂質は肺臓を経て、結局は肝臓に流入し得るであろうことは当然考えられるところであつて、また従つて肝臓が果して Embden の行つた脂肪酸を以てした実験成績と同様に中性脂肪をも良く処理し得るかどうかという点は当然再検討されなければならない。

我々はここに教室創製の脂肪乳剤を使用して、この間の問題を生化学的立場から究明し、更に我々の乳化

脂肪を直接静脈内へ注入して、非経口的栄養補給の目的を果たそうとする意図が、果して意義あるかどうかを実験に匡したのである。

実験材料並に実験方法

I 実験材料

1. 脂肪乳剤

教室日笠講師の創製した 2μ 以下の脂肪球からなる肝油乳剤並に胡麻油乳剤を使用した。その脂質成分の約85.5%は中性脂肪である。

2. 実験動物

肉食動物である成熟猫を専ら使用し、比較対照の意味で、必要に応じて草食動物である家兎をも使用した。而して試験は常に予め一定食餌で1週間以上飼育し、24時間絶食せしめた後実験に供した。

3. 灌流液

肝臓の脂質代謝機能を検索するに当つては、他臓器からの影響を出来る丈排除して、肝臓自身のそれを知る目的で剔出肝臓灌流実験法を施行した。灌流液としては、開放式灌流実験に於ては専らロツク氏液を使用し、閉鎖式灌流実験に於ては大島の例にならい、脱線維血液にリングル氏液を添加したものを使用した。即ちこれが使用に際しては血球自身の作用をも期待し得ると同時に、実験中灌流液中に於て起り得べき pH の変動に対しても可成りの緩衝能を期待し得ると考えたからである。なおこの際使用したリングル氏液は、

1.3g/dl $\text{CaCl}_2 + \text{H}_2\text{O} \cdots 100\text{cc}$, 1.1g/dl $\text{KCl} \cdots 100\text{cc}$,

1.32g/dl $\text{NaHCO}_3 \cdots 100\text{cc}$, 0.89g/dl $\text{NaCl} \cdots 4700\text{cc}$

の組成のものである。

脱線維血液を以ての閉鎖式灌流実験に際しては前記リングル氏液 50cc を予め入れた受血コルペン中へ、試験の頸動脈、あるいは股動脈から放血せしめた血液を採取、約25分間に亘り充分脱線維操作を施行した後これをガーゼで濾過し、更にその濾液をリングル氏液を以て、採取した血液量に対し約3倍量になる様に稀釈し、要にのぞんでこの 150cc に30%脂肪乳剤を目的とする量だけ添加して灌流した。

II 実験方法

1. 肝臓剔出手技

試験を無麻酔のもとに放血、致死せしめた後速やかに開胸腹し、肝臓に出入する血管は胸部下空静脈、門脈を除いて全てこれを結紮、同時に総輸胆管並に腹部下空静脈をも結紮した後、胸部下空静脈を切開、又門

脈内へはカニューレを挿入、これを固定、斯くて門脈内へ挿入したカニューレ中の気泡を完全に除去した後リングル氏液約 300cc を以て徐々に肝臓内に残存する血液を可及的完全に駆逐すると、肝臓は全て一様に淡褐色状を呈するようになるが、もしこの際斑点状の暗赤褐色の色調を帯びた部分が認められたならば、既に肝臓内残留血液が凝固し、ために生理的血行状態が一部阻害されているものと考え、斯る肝臓標本は凡て破棄した。斯くて後胸部下空静脈内へも門脈同様にカニューレを挿入した上、肝臓表面を損傷せぬ様に充分注意し乍ら、肝臓全体を一括剔出した。

2. 灌流装置並にその使用法

剔出臓器の灌流方法は (i) 開放式と (ii) 閉鎖式の2法に大別し得る。前者はマリオット氏瓶中に貯えられた灌流液で落差を利用し、唯1回、あるいは数回に亘り当該臓器を灌流し得るに過ぎない。従つて本法は効果の迅速にあられる様な薬物学的検査等には便利であるが、我々の様に長時間に亘つて当該臓器の物質代謝等を考究する目的には勢い後者によらなければならない。

A) 開放式灌流法

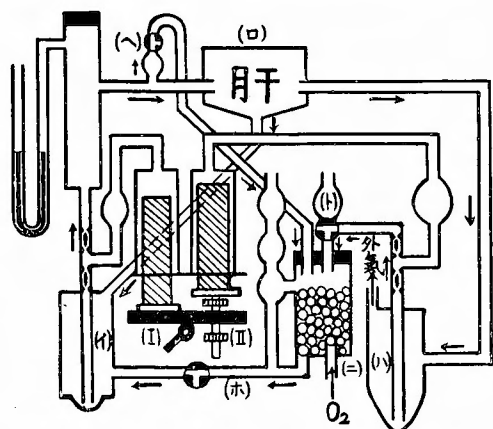
前記の如く本法が当該臓器の物質代謝等の研究には不適当な方法にも拘らず、敢て本法を採用した所以はさきに教室の仲田が行つた開放式剔出肺臓灌流実験成績と比較検討しようと考えたからであつて、本法を施行するに当つては常に灌流液圧を 10cm 水柱内外とし灌流液を毎3分 100cc 位の速度で灌流した。而もこの際は仲田の実験に一致せしめる為、専ら肝油乳剤を使用した。

B) 閉鎖式灌流法

本学松尾内科大橋の考案による剔出肝臓灌流装置にやゝ改良を加えたものを使用した。即ち 38°C の恒温槽中に収められた主液溜中の灌流液を第1ポンプにより吸上げ、これを門脈を経て、剔出肝臓へ送り、肝臓からの流出液は陰圧作用により胸部下空静脈を経て、受液瓶内へ注入。斯くして灌流液は更に第2ポンプにより人工肺臓（硝子円筒中に多数の硝子球を挿入し、而もその下端から酸素ガスを絶えず送入する様に設計されている）の上端から滴下する間に完全に Arterialisation を受け、更に人工肺臓下端から流出し、恒温槽中の長い経路を有する硝子曲管を経て、再び前記主液溜に戻るようになつていて、この間に灌流液は 38°C に加温されるのである。従つて斯る操作を持続的に行

えば、剔出肝臓は数時間に亘りその機能を保ち得るのである (第1図参照)。

第1図 剔出肝臓灌流装置連絡図



- (イ)主液溜 (ロ)人工肺臓 (ハ)検液採取括栓
(ロ)剔出肝臓 (ハ)硝子曲管 (I)第一ポンプ
(イ)受液瓶 (ヘ)灌流圧調節括栓 (II)第二ポンプ

3. 総脂肪酸定量法

Van de Kammer A法を採用。又臓器総脂肪酸量の定量に当つては Bloor の方法に準じて、当該臓器の含有脂質を抽出したものについてその含有総脂肪酸量を定量した。

4. 脂肪分解酵素値定量法

児玉桂三教授の方法を採用。基質には Triacetin を指示薬には50%エタノールに2%の割合に溶解せしめた Thymolblau 溶液を使用した。又磷酸緩衝液のpHを、酵素原液として灌流液を使用した際には7.7に、臓器抽出液を使用した際には7.0とした。

5. リポイド燐定量法

被検液(3倍稀釈脱線維血液は血清)を Bloor 氏液で溶解、酸化し、モリブデン酸アンモニウム液及びアミノナフトールスルホン酸液で呈色せしめて、光電比色計でその被検液の透過率を求めた。臓器内リポイド量の測定に当つては、当該臓器の一定量を採り、Fawaz-Lieb-Zacherlの方法に準じて、まず可溶性燐を充分に抽出除去した残渣に就て前記測定法を行つた。

(註:本論文中リポイドと記したのは所謂レチテン値をいう。)

開放式剔出肝臓灌流実験結果

さきに教室麻田は教室創製の脂肪乳剤を家兎、マウ

ス、猫等の生体静脈内へ注入すると、肺臓の所謂肺胞喰細胞、肝星細胞、脾臓の網状細胞、游離 Splenocytes 及び静脈洞内皮細胞が注入脂肪球を著明に摂取し、それら細胞内で中性脂肪を漸次リポイド体に変じた後再び血中に放出するが、斯る1次的処理を受けることによつて初めて注入脂質は肝実質細胞内へも入り得て、更には2次的変化、即ちケトン体への酸化分解過程も順調に行われ得るに至ることを明らかにすると共に、斯る処理過程が脂質の経口摂取時と analogisch であることを形態学的に立証したのである。その後更に仲田は麻田の如く、肺臓はよく中性脂肪球を摂取し、而もこれを速やかにリポイド化する機能を有する事実を生化学的に立証した。

我々は更に斯る教室先人の研究成績にかんがみ、中性脂肪が脂肪乳剤の形で直接門脈内に注入された際でも、肝臓がよく注入脂肪球の処理を行い得るものかどうかを剔出肝臓灌流実験法により生化学的に検討すると共に、麻田が前記形態学的検索によつて、肺臓が肝臓脾臓に較べて、より一層強力な脂質処理能力を有することを明らかにしているので、我々も亦斯る関係を検討したが、前記物質代謝の研究には不都合と思われる開放式剔出肝臓灌流実験を取て行い、併せて仲田の行つた開放式剔出肺臓灌流実験時の成績と比較検討したのである。

I 猫に於ける実験成績

1. 剔出肝臓灌流時の脂質固定作用

猫の剔出肝臓を灌流装置に装着した後、なお残存した血液を完全に駆逐する目的でまずロック氏液 100cc で灌流し、然る後総脂肪酸量を 0.3g/dl になる様に予め調製した肝油乳剤加ロック氏液で剔出肝臓の灌流実験を行い、灌流開始後 3, 6, 12, 18, 24, 30 分と逐時的に排出液(胸部上空静脈からの流出液)を採取し、排出液中の総脂肪酸量を測定した。又臓器総脂肪酸量の測定に際しては、前記のように残留血液をロック氏液で充分駆逐した後、肝臓切片の一定量を採取して、その含有総脂肪酸量を以て灌流前の値とした。また脂肪乳剤加ロック氏液灌流後の臓器総脂肪酸量の定量に当つては、実験後直ちに本測定を行つと、血管内にはなお脂肪乳剤加ロック氏液が停滞し、これがために大なる誤差を生ずる恐れが多分にあるからこれを充分排除する目的で、更にロック氏液 200cc で灌流した後、肝臓切片の一定量を採取し、その含有総脂肪酸量を以て灌流後の値とした。

第1表 剔出肝臓灌流前後の臓器総脂肪酸量 (猫)
(0.3g/dl 脂肪液灌流15分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 臓 器 | | | |
|--------|--------|---|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | | | 前 | 後 | 差 | 100 grにつき |
| 猫 1 号 | 2.3kg | ♂ | 66gr | 2.942g/dl | 4.443g/dl | 1.501g/dl | 0.990g/dl |
| 猫 2 号 | 2.5kg | ♀ | 67gr | 3.248g/dl | 4.832g/dl | 1.584g/dl | 1.061g/dl |

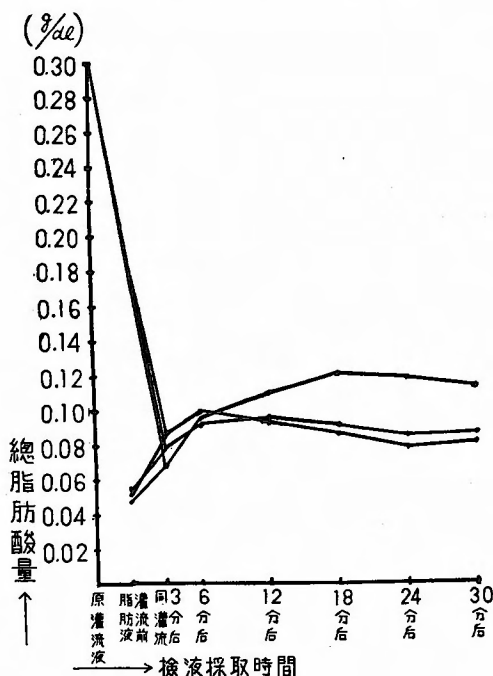
第2表 剔出肝臓灌流前後の灌流液並に臓器総脂肪酸量 (猫)
(脂肪液灌流30分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 灌 流 液 | | | 臓 器 | | | |
|--------|--------|---|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | | | 前 | 後 | 差 | 前 | 後 | 差 | 100grにつき |
| 猫 1 号 | 2.0kg | ♀ | 85gr | 0.294g/dl | 0.110g/dl | 0.184g/dl | 3.248g/dl | 5.468g/dl | 2.220g/dl | 1.887g/dl |
| 猫 2 号 | 3.5kg | ♂ | 128gr | 0.305g/dl | 0.078g/dl | 0.227g/dl | 3.554g/dl | 5.326g/dl | 1.772g/dl | 2.268g/dl |

第3表 剔出肝臓灌流前後の臓器総脂肪酸量 (猫)
(ロック氏液灌流30分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 臓 器 | | | |
|--------|--------|---|-------------|-----------|-----------|------------|------------|
| | | | | 前 | 後 | 差 | 100 grにつき |
| 猫 1 号 | 2.4kg | ♀ | 75gr | 3.456g/dl | 3.427g/dl | -0.029g/dl | -0.022g/dl |
| 猫 2 号 | 2.4kg | ♀ | 73gr | 2.955g/dl | 2.984g/dl | +0.029g/dl | +0.021g/dl |

第2図 0.3g/dl 脂肪乳剤加ロック氏液で灌流した際の排出液中の総脂肪酸量の消長 (猫)



以上のような灌流方法を行うと、少なくとも30分間の灌流実験に際しては、肝臓の浮腫性腫脹等にもとずく灌流速度の変化は全く認められず、よくその目的を達し得た。

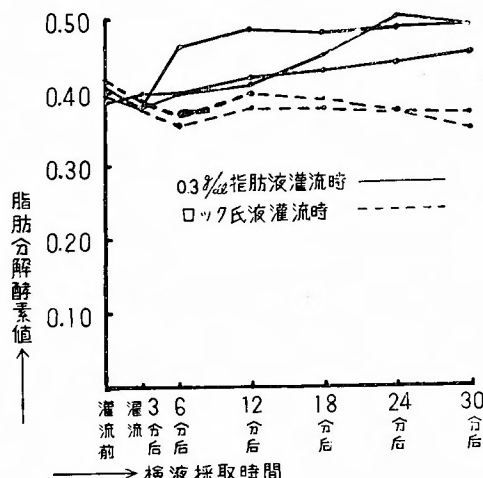
また本実験に於て、灌流液中に含有される脂肪球が灌流途上で増大する危険がないかを、脂肪乳剤加ロック氏液灌流後の肝臓に就て組織学的に検討したが、毫も斯る危険のないことが判明した。

実験成績並に考察：その結果は第2図に示すように灌流液中の総脂肪酸量に較べると、排出液中のそれは著明に減少している。併し乍ら肝臓の臓器総脂肪酸は第1, 2表に示すように、脂肪乳剤加ロック氏液で灌流した際には、第3表に示された単なるロック氏液のみで灌流した際に較べて明らかに増加し、而もこの際灌流液中の総脂肪酸量の減少量と肝臓の臓器総脂肪酸量の増加量は、その絶対値を以て比較する時は略一致して居り、肝臓には脂質を摂取し、これを固定する機能の存在することがよく理解されるのである。併し乍ら本実験法のみでは斯る肝臓に一旦固定された脂質が更にその後如何様な変化を受けるか、即ち麻田のいう如くリポイド体へと変化され得るものかどうかはいまだ明確に知り得ないのである。

2. 剔出肝臓灌流時の脂肪分解酵素値の消長

前記のように剔出肝臓を脂肪乳剤加ロック氏液で灌流すると、肝臓には著明な脂質固定作用の存在する事実を知つたが、然らば斯る際肝臓の脂肪分解酵素値は如何なる態度を示すものであらうか。この点を吟味す

第3図 灌流排出液中の脂肪分解酵素の消長(猫)



る目的で我々は更に排出液中及び臓器中の脂肪分解酵素値の消長を測定吟味した。

実験成績に考察：脂肪乳剤加ロック氏液で剔出肝臓を灌流した際には第3図に示すように対照の単なるロック氏液のみで灌流した際よりも明らかに排出液中の脂肪分解酵素値は高値を示し、而も肝臓の臓器脂肪分解酵素値も第4,5表に示すように、第6表に示す対照に較べて明らかに増加した。

従つて以上の実験成績からして脂肪乳剤加ロック氏液で剔出肝臓を灌流した際には、元来肝臓自体に含有されていた脂肪分解酵素が灌流液中に慢然と流出して来るものではなくて、肝臓に於てその産生が促進されているものと考えざるをえない。

(3) 剔出肝臓灌流時のリポイド化機能

近時脂質の酸化にも、又脂質の他組織への移行に際しても、一般に脂質が利用されるためには必ず一旦リポイドの段階を経ることが必要とされ、Fischler等は放射性磷を以てする実験成績から、肝臓に於て血液中の磷脂質がとられたり、血中に放出されたりすると共に、磷脂質は肝臓で主として作られることを提唱するに至つたし、又教室の麻田も前記のように組織学的に

第4表 剔出肝臓灌流前後の臓器脂肪分解酵素値
(0.3g/dl 脂肪液灌流15分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 臓 | | 器 |
|--------|--------|---|-------------|-------|-------|-------|
| | | | | 前 | 後 | 増 減 値 |
| 猫 1 号 | 2.3kg | 公 | 66gr | 11.80 | 11.93 | +0.13 |
| 猫 2 号 | 2.5kg | 母 | 67gr | 11.23 | 11.50 | +0.27 |

第5表 剔出肝臓灌流前後の臓器脂肪分解酵素値
(0.3g/dl 脂肪液灌流15分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 臓 | | 器 |
|--------|--------|---|-------------|-------|-------|-------|
| | | | | 前 | 後 | 増 減 値 |
| 猫 1 号 | 2.0kg | 母 | 85gr | 10.28 | 10.98 | +0.70 |
| 猫 2 号 | 2.0kg | 公 | 68gr | 11.53 | 12.38 | +0.85 |

第6表 剔出肝臓灌流前後の臓器脂肪分解酵素値
(ロック氏液灌流30分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 臓 | | 器 |
|--------|--------|---|-------------|-------|-------|-------|
| | | | | 前 | 後 | 増 減 値 |
| 猫 1 号 | 2.4kg | 母 | 73gr | 11.56 | 9.68 | -1.88 |
| 猫 2 号 | 2.4kg | 母 | 75gr | 12.55 | 10.35 | -2.20 |

第7表 剔出肝臓灌流前後の灌流液中のリポイド量 (猫)
(0.3g/dl 脂肪液灌流30分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 灌 流 液 | | |
|--------|--------|---|-------------|---------|---------|---------|
| | | | | 前 | 後 | 増 減 値 |
| 猫 1 号 | 2.0kg | 早 | 85gr | 23mg/dl | 22mg/dl | -1mg/dl |
| 猫 2 号 | 3.5kg | 合 | 128gr | 23mg/dl | 20mg/dl | -3mg/dl |

第8表 剔出肝臓灌流前後の臓器リポイド量 (猫)
(0.3g/dl 脂肪液灌流30分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 臓 器 | | |
|--------|--------|---|-------------|-----------|-----------|------------|
| | | | | 前 | 後 | 増 減 値 |
| 猫 1 号 | 2.0kg | 早 | 85gr | 2.918g/dl | 3.125g/dl | +0.207g/dl |
| 猫 2 号 | 3.5kg | 合 | 128gr | 2.738g/dl | 2.926g/dl | +0.188g/dl |

第9表 剔出肝臓灌流前後の臓器リポイド量 (猫)
(ロック氏液灌流30分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 臓 器 | | |
|--------|--------|---|-------------|-----------|-----------|------------|
| | | | | 前 | 後 | 増 減 値 |
| 猫 1 号 | 2.4kg | 早 | 73gr | 2.625g/dl | 2.603g/dl | -0.022g/dl |
| 猫 2 号 | 2.4kg | 早 | 75gr | 2.700g/dl | 2.708g/dl | +0.008g/dl |

第10表 肝臓灌流前後の灌流液並に臓器総脂肪酸量 (猫)
(メチオニン, V.B₁₂ 加脂肪液灌流30分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 灌 流 液 | | | 臓 器 | | | |
|--------|--------|---|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | | | 前 | 後 | 差 | 前 | 後 | 差 | 100grにつき |
| 猫1号 | 2.7kg | 早 | 70gr | 0.294g/dl | 0.056g/dl | 0.238g/dl | 3.582g/dl | 6.883g/dl | 3.301g/dl | 2.312g/dl |
| 猫2号 | 3.1kg | 合 | 130gr | 0.312g/dl | 0.058g/dl | 0.254g/dl | 3.125g/dl | 5.175g/dl | 2.050g/dl | 2.665g/dl |

第11表 剔出肝臓灌流前後の臓器リポイド量 (猫)
(メチオニン, V.B₁₂ 加 0.3g/dl 脂肪液灌流30分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 臓 器 | | |
|--------|--------|---|-------------|-----------|-----------|------------|
| | | | | 前 | 後 | 増 減 値 |
| 猫 1 号 | 2.7kg | 早 | 70gr | 2.550g/dl | 2.903g/dl | +0.353g/dl |
| 猫 2 号 | 3.1kg | 合 | 130gr | 2.633g/dl | 2.938g/dl | +0.305g/dl |

第12表 剔出肝臓灌流前後の灌流液中のリポイド量 (猫)
(メチオニン, V.B₁₂ 加 0.3g/dl 脂肪液灌流30分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 灌 流 液 | | |
|--------|--------|---|-------------|---------|---------|---------|
| | | | | 前 | 後 | 増 減 値 |
| 猫 1 号 | 2.7kg | 早 | 70gr | 23mg/dl | 23mg/dl | 0 |
| 猫 2 号 | 3.1kg | 合 | 130gr | 23mg/dl | 20mg/dl | -3mg/dl |

肝星細胞が注入脂質を著明に摂取し、それが含有中性脂肪をリポイド化する機能を有していることを明らかにしている。従つてこれら諸報告と、前記の我々の実証した肝臓は脂質を摂取し、これを固定する機能を有すると共に肝臓の脂肪分解酵素の産生をも促進するという事実との間には、何等かの関聯性があるものと考え、剔出肝臓灌流時の灌流液中並に排出液中のリポイド含有量、更には又臓器リポイド量を測定した。

実験成績並に考察：灌流液中並に排出液中のリポイド含有量は第7表に示すように、両者の間には殆んど差異を認めなかつた。併し乍ら第8表に示すように臓器リポイド量は灌流前に較べて、灌流後は僅か乍らや増量する傾向を示したのである。これに対し対照として行つたロック氏液のみによる灌流実験では第9表に示すように臓器リポイド量は灌流前後に於て殆ど差違を認め得なかつた。

従つて以上の事実からすると、肝臓に固定された脂質の極く一部は、既に30分を経ると多少ともリポイド化され得ることが想像される。然し乍ら仲田の行つた剔出肺臓の灌流実験成績にみられたような注入脂質のリポイド化の傾向は30分間の経過以内では明かに認められなかつたことは、肝臓に於て中性脂肪をリポイド化する作用は、肺臓に較べると遙かに弱く、且つ著しく長時間を要するものであろうことを示すものである。これはまた麻田の組織顕微化学的実験成績ともよく一致しているのである。

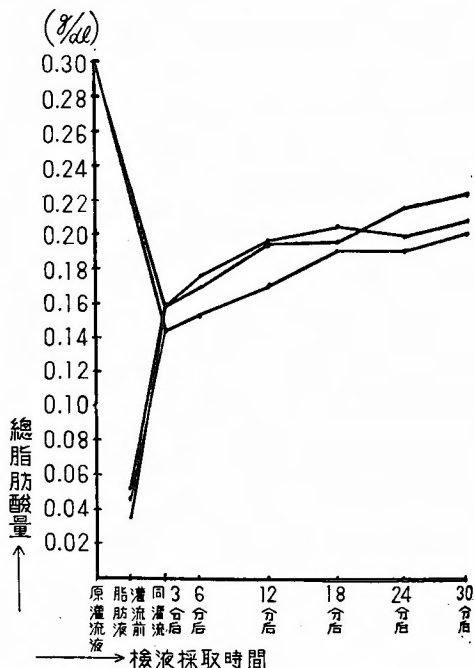
仲田は更に剔出肺臓を脂肪乳剤加ロック氏液で灌流する際、同時に灌流液中に抗脂肝性作用物質といわれるメチオニン並にビタミン B_{12} を添加すると、更に一段と肺胞食細胞の中性脂肪をリポイド化する機能を促進せしめ得るという事実を確認したが、我々も前記脂肪乳剤加ロック氏液 500cc に対し 1-メチオニン 70 mg, ビタミン $B_{12}10\gamma$ の割合に混合して、前記同様に剔出肝臓灌流実験を行つた。ところが第10表に示すように、メチオニン、ビタミン B_{12} を併用しなかつた際に較べて、肝臓の脂質固定作用も幾分著明となり、それに伴い又臓器リポイド量も灌流後は前記薬剤を併用しなかつた際に較べて第11表に示すようにやゝ著明に増加した。併し乍ら灌流液中並に排出液中のリポイド量は第12表に示すように殆ど差違を認めえなかつた。

以上のような実験成績はまた灌流液中の総脂肪酸量を 0.4g/dl になる様に脂肪乳剤をロック氏液で稀釈灌流した際にも同様に認められた。

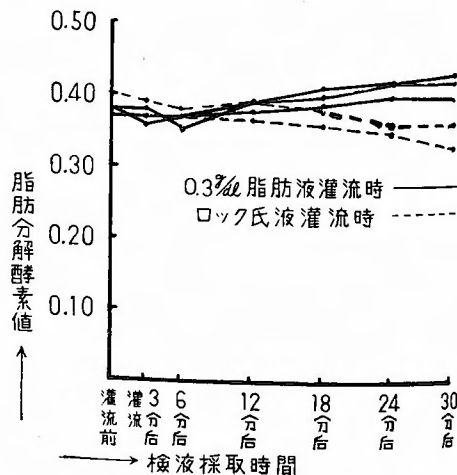
Ⅱ 家兎に於ける実験成績

前記猫に於ける実験と全く同一条件のもとに家兎の剔出肝臓灌流実験を施行した。ところが家兎に於ても第4図に示すように排出液中の総脂肪酸量は灌流液中

第4図 0.3g/dl 脂肪乳剤加ロック氏液で灌流した際の排出液中の総脂肪酸量の消長(家兎)



第5図 灌流排出液中の脂肪分解酵素値の消長(家兎)



のそれに較べて著明に減少すると共に、臓器の総脂肪酸量はこれと略々一致して増加した。排出液中の脂肪

分解酵素値もまた単なるロツク氏液のみで灌流した対照に較べて第5図に示すようにやゝ増量した。

而も臓器脂肪分解酵素値は脂肪乳剤加ロツク氏液灌流時と対照との間には殆ど差違を認め得ず、また排出液中竝に臓器リポイド量に於ても脂肪乳剤加ロツク氏液灌流時と対照との間に何等の差違を認めなかつた。従つて前記灌流液中の総脂肪酸量の減少量及び排出液中の脂肪分解酵素値の増加程度を、猫の別出肝臓灌流時のそれと比較すると、家兎の方が猫に較べて肝臓に於てもまた仲田の肺臓に於ける所見と同様に、その脂質処理能力は遙かに弱いことが推察されるのである。

Ⅲ 小 括

以上の我々の開放式別出肝臓灌流実験成績と、さきに教室麻田の行つた組織顕微化学的実験成績とを照合すると、次のような事実を生化学的にも立証したものと考へてよい。即ち

(i) 別出肝臓を脂肪乳剤加ロツク氏液で灌流すると、肝星細胞により注入脂肪球は著明に摂取、固定される。

(ii) この肝臓の脂質固定作用は抗脂肝性作用物質であるメチオニン、ビタミン B₁₂ の併用によつて、一層促進されるようである。

(iii) 脂肪乳剤加ロツク氏液の灌流により、肝臓の脂肪分解酵素の産生は促進される。

(iv) 肝星細胞に摂取された中性脂肪は、前記脂肪分解酵素の作用下に漸次リポイド化されるようには思われるが本実験のみではなお決定し得ない。

(v) 以上の諸変化は草食動物である家兎よりも、肉食動物である猫に於いて著明である。

(vi) 仲田の行つた別出肺臓灌流実験成績と比較対照すると、肺臓の方が肝臓に較べて遙かに脂質の1次的処理能力が旺盛のようである。

併し乍ら肝臓に摂取固定された脂質が、その後如何様な変化を受け、又如何様な過程を経て利用されて行くかに就いては、以上のような短時間の灌流法を以てしては明にしないので、ここに長時間に亘り灌流し得る閉鎖式別出肝臓灌流実験によつて、この間の消息を吟味せざるをえない。

閉鎖式別出肝臓灌流実験結果

開放式灌流実験によつて明らかにした肝臓の脂質処理能力の旺盛な猫の別出肝臓を大橋の閉鎖式灌流装置に装着し、脂肪乳剤加脱線維血液で灌流し、これにより肝臓の脂質処理能力を更に再検討したが、このた

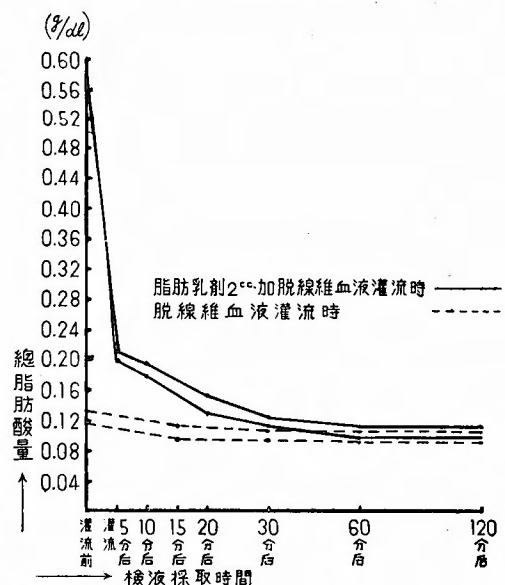
びは脂肪乳剤として肝油乳剤を廃して専ら胡麻油乳剤を使用した。その理由は、開放式灌流実験に於いては仲田の肺臓灌流実験と対比する關係上敢て肝油乳剤を使用したのであるが、教室その後の研究により、脂肪乳剤として炭素原子数10以下の脂肪酸を含有するものは流血中で溶血現象を招来し、これが各種副作用の原因ともなり得ることが判明したので、肝油乳剤の使用を避けて低級脂肪酸を含有しない胡麻油乳剤を使用するに至つたのである。従つて本実験に於いてもこの胡麻油乳剤を使用した。而して前記リンゲル加脱線維血液 150cc に対し、30%胡麻油乳剤を2~3ccの割合で精確に添加し、これを以て別出肝臓を約2時間に亘り灌流したが、その間浮腫等に基づく灌流速度の減退は毫も認められず、またこのたびの実験に使用した灌流液中には脱線維血液を含有する關係上、別出肝臓灌流前後の灌流液の色調の変化を觀て、別出肝臓の酸化機能がよく保持されているかどうかをある程度迄推察することが出来た。而して斯る灌流法を以てする時は別出肝臓といえども少なくとも約2時間程度は充分その生理的酸化機能を保持し得ることが判明した。

Ⅰ 実験成績竝に考察

1. 別出肝臓灌流時の脂質固定作用

脂肪乳剤加脱線維血液で別出肝臓を灌流する時は、第6図に示すように灌流液中の総脂肪酸量は灌流開始前の値に較べて、灌流開始後は著明に減少し、30分後

第6図 灌流液中の総脂肪酸量の消長 (猫)



第13表 剔出肝臓灌流前後の灌流液並びに臓器総脂肪酸量 (猫)
(灌流液量 130cc, 脂肪乳剤 3cc 加血液灌流120分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 灌 流 液 | | | 臓 器 | | |
|--------|--------|---|-------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|------------|
| | | | | 前 | 後 | 差 | 前 | 後 | 差 |
| 猫 1 号 | 2.9 kg | ♀ | 92gr | 0.789g/dl | 0.107g/dl | -0.682g/dl | 3.424g/dl | 4.251g/dl | +0.827g/dl |
| 猫 2 号 | 3.4 kg | ♂ | 106gr | 0.804g/dl | 0.113g/dl | -0.691g/dl | 3.415g/dl | 4.183g/dl | +0.768g/dl |

第14表 剔出肝臓灌流前後の灌流液並びに臓器総脂肪酸量 (猫)
(灌流液量 130cc, 血液灌流120分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 灌 流 液 | | | 臓 器 | | |
|--------|--------|---|-------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|------------|
| | | | | 前 | 後 | 差 | 前 | 後 | 差 |
| 猫 1 号 | 2.1 kg | ♀ | 84gr | 0.121g/dl | 0.098g/dl | -0.023g/dl | 3.334g/dl | 3.288g/dl | -0.046g/dl |
| 猫 2 号 | 3.1 kg | ♂ | 115gr | 0.128g/dl | 0.102g/dl | -0.026g/dl | 3.423g/dl | 3.364g/dl | -0.059g/dl |

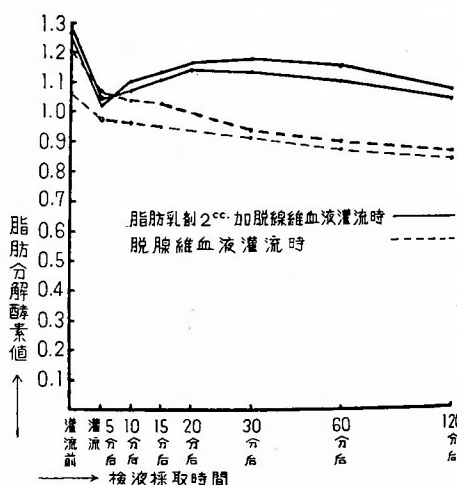
には対照として行なつた単なるリンゲル加脱線維血液を以て灌流した際のそれと略々同一値を示すに至つた。これは麻田、財津のいう生体静脈内へ注入された脂質は約30分で殆んど血中から消失するという事実ともよく一致した。而もこの際第14表に示された対照に較べて、第13表に示すように肝臓の臓器総脂肪酸量も灌流前に較べると、灌流後は著明に増加した。併し乍らこの臓器総脂肪酸の増加量と灌流液中の総脂肪酸の減少量とを、その絶対値に換算して比較すると、常に前者が後者よりも小なる値を示したのである。この事実は前記肝臓に於いて摂取、固定された脂質の一部が後述のリポイド体を経て更に何等かの物質迄酸化分解されていることを物語るものであるが、この物質が如何なる段階の分解産物であるかは本実験成績のみからは決定できないのである。

2. 剔出肝臓灌流時の脂肪分解酵素値の消長

以上の事実から剔出肝臓といえどもこれを脂肪乳剤加脱線維血液で灌流することにより、肺臓同様に著明な脂質固定機能を有する事実を生化学的に立証し得たわけであるが、この際果して肝臓の脂肪分解酵素の産生も亦肺臓同様に増進するものであろうか。そこでこの点を吟味する目的で、まず脂肪乳剤加脱線維血液灌流時の灌流液中の脂肪分解酵素値の消長と単なるリンゲル加脱線維血液灌流時のそれとを比較検討した。ところが第7図に示すように、前者に於いて遙かに高い値を示し、灌流液中の脂肪分解酵素値の著明に増高する事実を知つたのである。

なおこの際、第7図に示すように、脂肪乳剤加脱線

第7図 灌流液中の脂肪分解酵素値の消長 (猫)



維血液灌流時のみならず対照に於いても亦灌流実験開始後その初期に於いて何れも一時的に灌流液中の脂肪分解酵素値が低下した。これは本実験に先立ち、灌流装置内をリンゲル氏液で予め充分洗滌し、然る後可及的この洗滌液を排除した上で、脂肪乳剤加脱線維血液を注入して本実験を施行したのではあるが、この際本装置の機構上前記洗滌液を完全に排除し得ない憾みがあり、多少其前記洗滌液が装置内になお残留して居るために、灌流液が稀釈され、一時的に灌流液中の脂肪分解酵素値が低下したと思われる。

而も他方に於いて、肝臓の臓器脂肪分解酵素値は灌流開始15分後には灌流前の値を上廻るが、その後は

第15表 別出肝臓灌流前後の臓器脂肪分解酵素値 (猫)
(脂肪乳剤 2cc 加血液灌流15分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 臓 | | 器 |
|--------|--------|---|-------------|-------|-------|-------|
| | | | | 前 | 後 | 増 減 値 |
| 猫 1 号 | 2.6 kg | ♀ | 87gr | 11.72 | 12.71 | +0.99 |
| 猫 2 号 | 2.7 kg | ♀ | 85gr | 10.11 | 11.02 | +0.91 |

 第16表 別出肝臓灌流前後の臓器脂肪分解酵素値 (猫)
(脂肪乳剤 2cc 加血液灌流30分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 臓 | | 器 |
|--------|--------|---|-------------|-------|------|-------|
| | | | | 前 | 後 | 増 減 値 |
| 猫 1 号 | 2.8 kg | ♀ | 102gr | 11.34 | 9.52 | -1.82 |
| 猫 2 号 | 3.6 kg | ♂ | 141gr | 11.77 | 9.40 | -2.37 |

 第17表 別出肝臓灌流前後の臓器脂肪分解酵素値 (猫)
(脂肪乳剤 2cc 加血液灌流60分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 臓 | | 器 |
|--------|--------|---|-------------|-------|------|-------|
| | | | | 前 | 後 | 増 減 値 |
| 猫 1 号 | 3.4 kg | ♂ | 98gr | 10.43 | 6.63 | -3.80 |
| 猫 2 号 | 3.5 kg | ♂ | 125gr | 11.50 | 6.98 | -4.52 |

 第18表 別出肝臓灌流前後の臓器脂肪分解酵素値 (猫)
(脂肪乳剤 2cc 加血液灌流120分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 臓 | | 器 |
|--------|--------|---|-------------|-------|------|-------|
| | | | | 前 | 後 | 増 減 値 |
| 猫 1 号 | 3.3 kg | ♂ | 133gr | 11.87 | 7.79 | -4.09 |
| 猫 2 号 | 3.5 kg | ♂ | 139gr | 11.43 | 6.56 | -4.87 |

 第19表 別出肝臓灌流前後の臓器脂肪分解酵素値 (猫)
(血液灌流15分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 臓 | | 器 |
|--------|--------|---|-------------|-------|------|-------|
| | | | | 前 | 後 | 増 減 値 |
| 猫 1 号 | 2.4 kg | ♂ | 84gr | 11.05 | 9.83 | -1.22 |
| 猫 2 号 | 3.1 kg | ♂ | 101gr | 10.61 | 9.26 | -1.35 |

漸次低下したのである (第15, 16, 17, 18表参照)。併し乍らこれを単なるリンゲル加脱線維血液で灌流した際の対照成績 (第19, 20, 21, 22表参照) に較べると、灌流開始後少なくとも1時間に亘り、その臓器脂肪分解酵素値も亦遙かに高い値を示した。

従つて以上の諸実験成績から、別出肝臓も亦肺臓と

同様に脂肪乳剤加脱線維血液の灌流によつて、少なくとも灌流開始後1時間に亘りその脂肪分解酵素の産生が増進するものと思はれ、決して元来肝臓に存在した脂肪分解酵素が灌流液中に流出して来た結果、灌流液中の脂肪分解酵素値が上昇したものとは考え難いのである。

第20表 剔出肝臓灌流前後の臓器脂肪分解酵素値 (猫)
(血液灌流30分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 臓 | | 器 |
|--------|--------|---|-------------|-------|------|-------|
| | | | | 前 | 後 | 増 減 値 |
| 猫 1 号 | 2.7kg | 合 | 90gr | 12.60 | 9.22 | -3.38 |
| 猫 2 号 | 2.9kg | 早 | 92gr | 12.10 | 8.12 | -3.98 |

第21表 剔出肝臓灌流前後の臓器脂肪分解酵素値 (猫)
(血液灌流60分後)

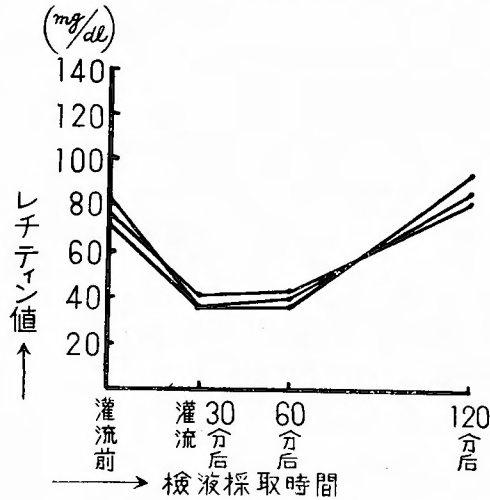
| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 臓 | | 器 |
|--------|--------|---|-------------|-------|------|-------|
| | | | | 前 | 後 | 増 減 値 |
| 猫 1 号 | 2.3kg | 合 | 84gr | 12.60 | 8.55 | -4.05 |
| 猫 2 号 | 2.7kg | 合 | 94gr | 12.21 | 7.45 | -4.76 |

第22表 剔出肝臓灌流前後の臓器脂肪分解酵素値 (猫)
(血液灌流120分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 臓 | | 器 |
|--------|--------|---|-------------|-------|------|-------|
| | | | | 前 | 後 | 増 減 値 |
| 猫 1 号 | 2.9kg | 早 | 98gr | 11.38 | 6.73 | -4.65 |
| 猫 2 号 | 3.4kg | 合 | 120gr | 11.80 | 7.37 | -4.43 |

3. 剔出肝臓灌流時のリポイド化機能
前記のように、開放式剔出肝臓灌流実験法によつて
さえ、肝臓で固定された脂質の一部は既に灌流開始後

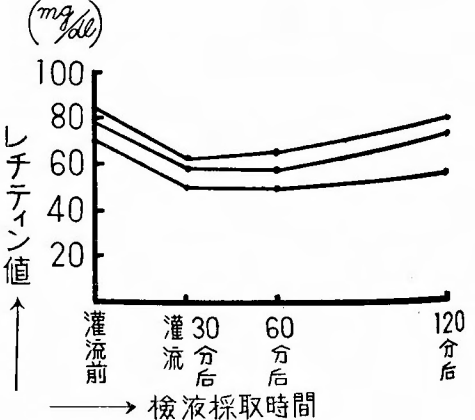
第8図 脂肪乳剤3cc加血液で灌流した際の
灌流液中のリポイド量の消長 (猫)



30分でリポイド化される可能性のあることを知つたの
であるが、更にこの点を明かにすると共に、斯くして
リポイド化された脂質が果して肝臓実質細胞内へも入
り得て、更に酸化分解され得るや否やも併せて吟味し
た。

この際脂肪乳剤加脱線維血液で剔出肝臓を灌流する

第9図 脱線維血液で灌流した際の灌流液中
のリポイド量の消長 (猫)



第23表 別出肝臓灌流前後の臓器リポイド量 (猫)
(脂肪乳剤3cc加血液灌流120分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 臓 | | 器 |
|--------|--------|---|-------------|-----------|-----------|-------------|
| | | | | 前 | 後 | 増 減 値 |
| 猫 1 号 | 2.9 kg | 早 | 92gr | 2.625g/dl | 2.850g/dl | + 0.225g/dl |
| 猫 2 号 | 3.3 kg | 合 | 133gr | 2.663g/dl | 2.993g/dl | + 0.330g/dl |
| 猫 3 号 | 3.9 kg | 合 | 164gr | 2.775g/dl | 3.038g/dl | + 0.263g/dl |

第24表 別出肝臓灌流前後の臓器リポイド量 (猫)
(脱線維血液灌流120分後)

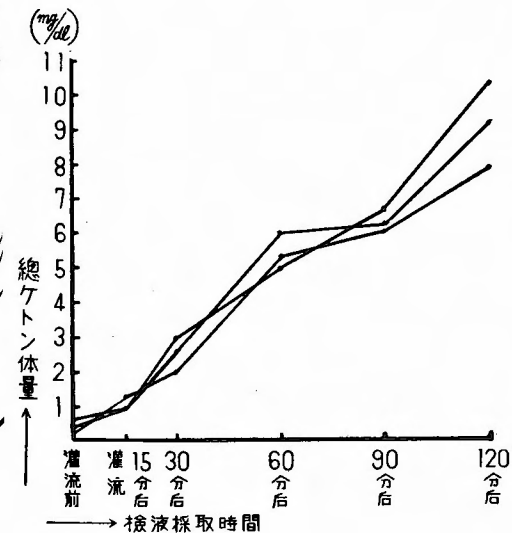
| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 臓 | | 器 |
|--------|--------|---|-------------|-----------|-----------|-------------|
| | | | | 前 | 後 | 増 減 値 |
| 猫 1 号 | 2.1 kg | 早 | 84gr | 2.925g/dl | 2.685g/dl | - 0.240g/dl |
| 猫 2 号 | 3.1 kg | 合 | 115gr | 2.775g/dl | 2.550g/dl | - 0.225g/dl |

に当つては、本実験施行に先立つて灌流装置を洗滌する目的で使用したリンゲル氏液がなお残留するためにそれによつて灌流液が稀釈され、それに伴つて、灌流液中の脂肪分解酵素値の消長でみられたと同じ様に、第8図に示すように灌流液中のリポイド量も一時的に低下した。併し乍ら灌流をなお持続すると再び増強し2時間後には灌流前の値をやや上廻る値を示すに至つたが、単なるリンゲル加脱線維血液で灌流した対照実

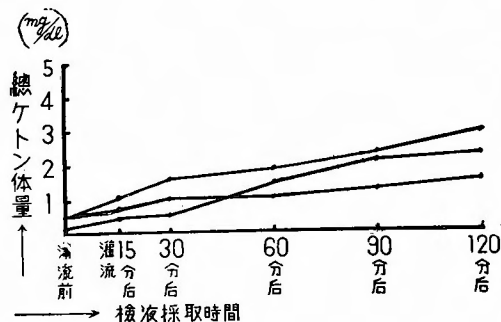
験に於いては第9図に示すように斯る傾向は認められなかつたのである。而もこの際臓器リポイド量に於いても亦脂肪乳剤加脱線維血液灌流時には第23表に示すように灌流前の値に較べて、灌流後のそれは明らかに増量して居り、対照実験に於いては第24表に示すように灌流後は寧ろ臓器リポイド量は減少したのである。

この事実は、肝臓に固定された脂質が漸次リポイド化したことを物語るものであつて、而も本実験に使用した脂肪乳剤の脂質成分の主体は中性脂肪である点から、ここに生じたりポイドも亦中性脂肪から変化したものと思ふべきであらう。而して麻田のいうように、肝星細胞に摂取された中性脂肪がそれら細胞内でリポイド化し、一部は灌流液中に再び放出されて、一時的に低下した灌流液中のリポイド量の正常復帰

第10図 脂肪乳剤3cc加血液で灌流した際の灌流液中の總ケトン体量の消長 (猫)
(教室端野の実験による)



第11図 脱線維血液で灌流した際の灌流液中の總ケトン体量の消長 (猫)
(教室端野の実験による)



をもたらすと共に、又斯る実験時には同時に著明に灌流液中のケトン体が増加するという教室端野の実験成績を併せみると(第10, 11図参照)、大部分のリポイドは脂質の酸化燃焼に關与する肝臓実質細胞内へ入り得たという事実を生化学的に、而も端的に立証し得たものと考えてよい。

斯くて初めて、前記剔出肝臓灌流時には灌流液中総脂肪酸の減少量の絶対値が、臓器総脂肪酸の増加量のそれを常に上廻るという事実もよく理解され得るのである。

4. メチオニン、ビタミン B₁₂ の併用効果

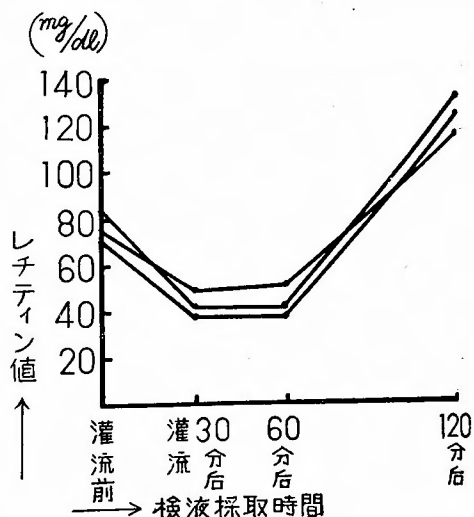
Alan が抗脂肝性作用物質の意義を提唱して以来、レチニン、コリン、カゼイン等の抗脂肝性作用物質が相次いで発見され、Eckstein, Tucker はカゼインのもつ抗脂肝性作用はメチオニンにもとづくことを明らかにした。また他方 Burns, Mc Kibbin 等はビタミン B₁₂ にも同様抗脂肝性作用のあることを立証するに至つたが、教室の麻田も亦組織顕微化学的にメチオニンは肺胞貪細胞、肝星細胞、脾臓の網内系細胞群の脂質処理能力を極めて促進し、それ等細胞内で中性脂肪をリポイド化する機能を著しく促進せしめる事実を明らかにし、更に仲田は剔出肺臓灌流実験からメチオニンは肺胞貪細胞の中性脂肪を摂取し、これをリポイド化する機能を極めて促進せしめる事実を生化学的に立証すると共に、Tukes, Weiss 等の唱えるように更にメチオニンとビタミン B₁₂ を併用する時は、単にメチオニンのみを使用した際よりも遙かにこの機能を促進せしめ得ることを明らかにした。

そこで肝臓に於いても亦生化学的に斯る作用を認め得るかどうかを前記剔出肝臓灌流実験法により吟味したのである。

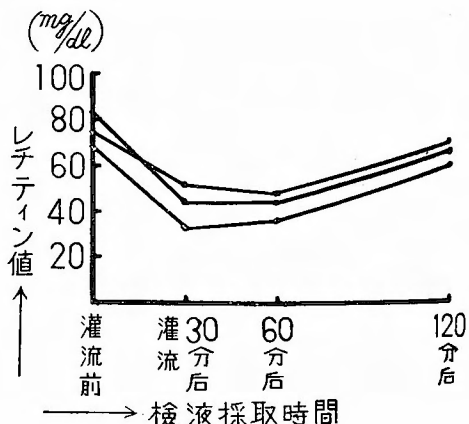
即ちリングル加脱線維血液 150cc に対し 30% 脂肪乳剤 3cc を添加した上、更に 1-メチオニン 14mg、ビタミン B₁₂ 2γ を添加し、これを以て剔出肝臓灌流実験を施行した。而して対照としては単なるリングル加脱線維血液 150cc に対し、夫々同量のメチオニン、ビタミン B₁₂ を添加したものを以てした。

その結果第12図に示すように、第13図に示した対照に較べて明らかに灌流液中のリポイド量は増加し、同時に臓器リポイド量も第25表に示すように、第26表に示された対照に較べて明らかに増加した。而もこのたびは灌流液中並に臓器中のリポイド量の増加の程度は前記単なる脂肪乳剤加脱線維血液で灌流した場合より

第12図 メチオニン、VB₁₂ 併用脂肪乳剤 3cc 加血液で灌流した際の灌流液中のリポイド量の消長 (猫)



第13図 メチオニン、VB₁₂ 併用脱線維血液で灌流した際の灌流液中のリポイド量の消長 (猫)



も遙かに顯著に認められた。而も一方で行われた端野の実験によれば、灌流液中のケトン体の増加程度も亦単なる脂肪乳剤加脱線維血液で灌流した際に較べて遙かに著明であつたのである。

従つて以上の事実から、肝臓に於いても亦メチオニン及びビタミン B₁₂ は肝星細胞の中性脂肪をそれら細胞内でリポイド化する機能を著しく促進せしめその結果ひいては肝臓実質細胞に於けるこれがケトン体への酸化分解をも順調に運営し得るに至らしめるものと考えざるを得ない。而してリポイド体として再び

第25表 別出肝臓灌流前後の臓器リポイド量 (猫)

 (メチオニン, VB₁₂ 併用脂肪乳剤 3cc 加血液灌流120分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 臓 器 | | |
|--------|--------|---|-------------|-----------|-----------|------------|
| | | | | 前 | 後 | 増 減 値 |
| 猫 1 号 | 3.3kg | 合 | 96gr | 2.850g/dl | 3.225g/dl | +0.375g/dl |
| 猫 2 号 | 3.5kg | 合 | 97gr | 2.700g/dl | 3.120g/dl | +0.420g/dl |
| 猫 3 号 | 3.7kg | 合 | 142gr | 2.363g/dl | 2.774g/dl | +0.411g/dl |

第26表 別出肝臓灌流前後の臓器リポイド量 (猫)

 (メチオニン, VB₁₂ 併用脱線維血液灌流120分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 臓 器 | | |
|--------|--------|---|-------------|-----------|-----------|------------|
| | | | | 前 | 後 | 増 減 値 |
| 猫 1 号 | 3.4kg | 合 | 120gr | 2.813g/dl | 2.535g/dl | -0.278g/dl |
| 猫 2 号 | 3.6kg | 合 | 138gr | 2.700g/dl | 2.460g/dl | -0.240g/dl |

灌流液中に放出された一部脂質は、生体であれば塚田、長等のいう如く Lipoprotein の増加としてこれを認め得るに至るのであろう。

5. リボフラビン併用実験

従来から Flavoprotein 酵素はアミノ酸、糖の酸化のみならず脂肪酸の酸化にも必要欠くべからざるものと考えられており、而もビタミンB₂欠乏時に、生体内諸組織の Flavoprotein の酵素作用の低下するという事実更にはまた脂質授与時にみられるビタミンB₂の消費量の増大するという事実からも、脂肪酸の酸化過程に於いてリボフラビンの必要性が予想されているのである。事実教室の塚田はさきに蛋白代謝の面から、脂

肪乳剤の静脈内注入に当つては、リボフラビンの併用が必要欠くべからざる条件であることを立証した。併し乍らこれが作用点が脂質代謝の如何なる段階にあるかは未だ決定され得たわけでない。そこでこの点を別出肝臓灌流実験により生化学的に吟味する目的で、前記リンゲル加脱線維血液150ccに対し、脂肪乳剤を3ccの割合で添加したものに、更にビタミン B₂ 磷酸エステル 5mg を添加し、これを以て別出肝臓灌流実験を施行した。

その結果灌流液中リポイド量の消長のみならず、臓器リポイド量の変化の程度も全く前記脂肪乳剤加脱線維血液による灌流時と全く差異を認めなかつた (第14、

第27表 別出肝臓灌流前後の臓器リポイド量 (猫)

 (VB₂ 併用脂肪乳剤 3cc 加血液灌流120分後)

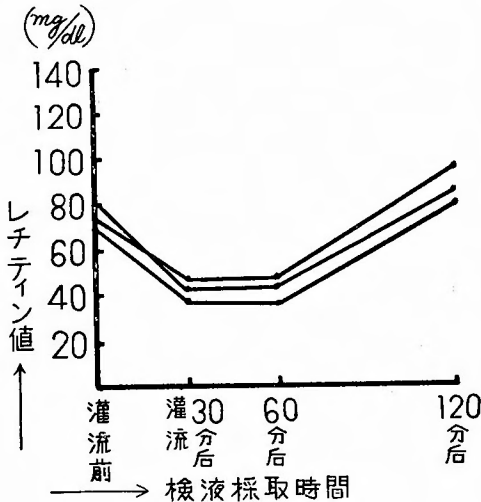
| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 臓 器 | | |
|--------|--------|---|-------------|-----------|-----------|------------|
| | | | | 前 | 後 | 増 減 値 |
| 猫 1 号 | 2.8kg | 早 | 116gr | 2.250g/dl | 2.525g/dl | +0.275g/dl |
| 猫 2 号 | 3.3kg | 合 | 121gr | 2.523g/dl | 2.761g/dl | +0.238g/dl |
| 猫 3 号 | 3.8kg | 合 | 151gr | 2.400g/dl | 2.719g/dl | +0.319g/dl |

第28表 別出肝臓灌流前後の臓器リポイド量 (猫)

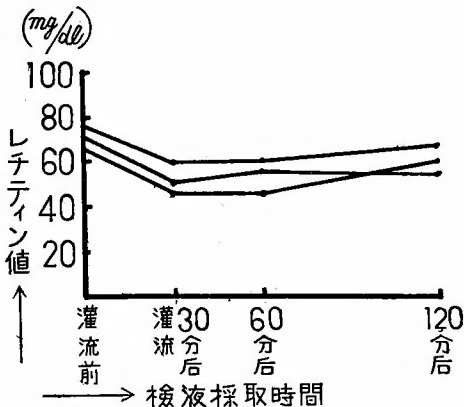
 (VB₂ 併用脱線維血液灌流120分後)

| 試 獣 | 体 重 | 性 | 肝 重 量 | 臓 器 | | |
|--------|--------|---|-------------|-----------|-----------|------------|
| | | | | 前 | 後 | 増 減 値 |
| 猫 1 号 | 2.6kg | 早 | 64gr | 2.528g/dl | 2.310g/dl | -0.218g/dl |
| 猫 2 号 | 3.4kg | 合 | 138gr | 2.588g/dl | 2.378g/dl | -0.210g/dl |

第14図 VB₂ 併用脂肪乳剤 3cc 加血液で灌流した際の灌流液中のリポイド量の消長 (猫)



第15図 VB₂ 併用脱線維血液で灌流した際の灌流液中のリポイド量の消長 (猫)



15図、第27、第28表参照) 又一方に於いて行われた端野の灌流液中に於けるケトン体量の測定成績でも有為の差異を認め得なかつた。而してさきに教室西野の行つた経静脈性脂肪輸入時の組織呼吸測定成績と併せ考えると、リボフラビンの脂質代謝に対する主たる作用点は寧ろケトン体以後の酸化過程にあるものと思考されるのである。

II 小 括

大橋の閉鎖式剔出肝臓灌流装置を応用して、猫の剔出肝臓を初麻油乳剤加脱線維血液で灌流することにより次の様な事実を認識した。

(i) 剔出肝臓といえども灌流液中の脂質を著明に摂取、固定し、このことが同時に脂肪分解酵素の産生を促す。

(ii) 斯くして肝臓に摂取された中性脂肪は脂肪分解酵素の作用下に漸次リポイドへと変化し、一部は再び灌流液中に放出されて、これが補充をなし、大部分のものは結局肝臓実質細胞内へ入り、ケトン体の段階迄酸化分解されるものと思考される。

(iii) メチオニン並にビタミン B₁₂ は肝星細胞の脂質摂取作用を著しく亢進させると同時に、それ等細胞内に於いて中性脂肪をリポイドへと変化せしめる機能を増進させる。

(iv) リボフラビンの脂質代謝に対する主たる作用点はケトン体より以後の段階にあるものと思われる。

総 括

現在脂質の消化吸收機序としては冒頭にも記したように Partition theory が一般に信ぜられているが、もしかかる学説が真実であるならば、当然我々の様に中性脂肪を乳化状態で直接静脈内へ注入しようとする試みも亦生理的に近い栄養補給法といひ得るであろう。従つてまた我々のこゝに研究対象としてとりあげた脂肪乳剤による剔出肝臓灌流時の代謝過程も亦生理的代謝過程と見做して然るべきものと考え。而して我々の研究によれば肝星細胞は肝臓内に流入した脂質、それも主として中性脂肪を著明に摂取、固定し、脂肪分解酵素の作用下に漸次それら細胞内で中性脂肪をリポイド化し、こゝに産生せられたリポイドの極く一部分は再び血中にも放出されるのであるが、大部分のものは肝臓実質細胞内へ入り結局ケトン体の段階迄分解されることを生化学的に而も端的に立証し得たものといえよう。

又この成績を仲田の行つた剔出肺臓灌流実験時のそれと比較する時は、肺臓の脂質処理能力の方が肝臓のそれに較べ遙かに強力であり、従つて麻田もように脂質を静脈内へ注入する時は、まず脂質処理能力の旺盛な肺胞喰細胞が能う限り大量の脂質を摂取、固定し、その強大な処理能力を以てこれを消化して、脂質のみならずあらゆる物質代謝の面で重要な働きをしなければならない肝臓の負担を多少とも軽減するようにしているものと思われる。併し乍らこの肺臓の脂質処理能力にも一定の限度があるから、もし一度に大量の脂質が流入する時は、肝臓も亦前記の如くこれが1

次的処理に関与するものであろう。併し乍ら肝臓の脂質代謝の面に於ける最も重要な働きは、肝臓実質細胞内に入り得たリポイド体含有脂肪酸のケトン体への酸化分解という2次的処理過程であつて、我々の斯る実験法を以てしてもよく我々の脂肪乳剤がやはりケトン体の段階迄酸化分解され得ることを知つたのである。而して端野によれば生体静脈内へ本脂肪乳剤を注入した際には血中ケトン体の増量程度は遙かに僅微であつて、我々の実験に於いてみたように灌流液中にケトン体が著しく増量する事実は認められなかつたのである。従つてこの点からも肝臓はケトン体生成の主要臓器であると共に、斯くして生じたケトン体はその後主として血流を介して他の肝外組織に移行するものであるという事実をもよく立証し得たものであろう。

結 論

我々が行つた教室創製の脂肪乳剤による開放式並に閉鎖式別出肝臓灌流実験から次の結論に到達した。即ち

1. 灌流液中に添加された脂質は、肝星細胞に摂取され、それら細胞内で脂肪分解酵素の作用下にリポイド体に変じ、その一部は再び灌流液中に放出されるが大部分のものは肝臓実質細胞内へ入り結局ケトン体の段階迄酸化分解される。而して生体静脈内へ注入された脂肪乳剤も漸次肝臓に於いて同様の1次的処理過程を経てリポイド化し、別に肺胞喰細胞、脾臓の網内系細胞群によつてリポイド化した注入脂質と共にその大部分は肝臓実質細胞内に入り、結局ケトン体の段階迄酸化分解され、再び血中に放出されるものと思われる。

2. メチオニン及びビタミン B_{12} はこの肝星細胞が脂質を摂取して、それをリポイド化する機能を著しく促進し、ひいてはケトン体への酸化分解を円滑且つ迅速ならしめる。而してこれ等抗脂肪肝性作用物質の作用点は脂質代謝の前段階にある。

3. リボフラビンは脂質代謝の後段階に於いて特に必要欠くべからざるものと思われる。

4. 仲田の別出肺臓灌流実験と比較することにより生化学的にも肝臓は肺臓よりも、脂質の1次的処理能力は遙かに弱いことを立証し得た。

5. この生化学的所見はさきに行つた麻田の組織顕微化学的所見とあらゆる点に於いてよく一致した。

本研究は文部省科学試験研究費の援助を受けた。記

して謝意を表する。また終始御教示を得た教室日笠頼則講師に感謝の意を捧げる。

参 考 文 献

- 1) 青木：東北醫誌，19；714，1936.
- 2) 麻田：外資函，22；77，22；217，1953.
- 3) Axelrod, Elvehjem: J. Biol. Chem., 140; 725, 1941.
- 4) Burns a. McKibbin: J. Nutrition, 44; 487, 1951.
- 5) Cantarow a. Trumper: Clinical Biochemistry, 134; 1949.
- 6) Dermann a. Leites: Virchow's Arch., 268; 440, 1928.
- 7) Fawaz, Lieb a. Zacherl: Bioch. Z., 293; 121, 1937.
- 8) Fischler, Enteman a. Chaikoff: J. Biochem., 150; 47, 1943.
- 9) Frazer: J. Physiol., 94; 24, 1939.
- 10) Frazer: Physiol. Rev., 20; 561, 1940.
- 11) Friedlander, Chaikoff a. Enteman: J. Biol. Chem., 158; 231, 1945.
- 12) 藤井：生化学実験法定量篇，南山堂。
- 13) 端野：未発表。
- 14) 日笠他：日本外科学会雑誌，52；398，1951.
- 15) 臨床，5；223，1952.
- 16) 臨牀外科，7；267，1952.
- 17) 外資函，21；1，1952.
- 18) 診療，6；652，1953.
- 19) 臨牀外科，8；707，1953.
- 20) 綜合臨牀，3；75，3；109，1954.
- 21) 古川：日新醫學，19；619，1929.
- 22) 井上：最新醫學，7；251，1952.
- 23) 神前：酵素学。
- 24) Kimura: Tohoku J. Exp. Med., 30; 315, 1937.
- 25) 近藤：京都醫誌，36；715，1939.
- 26) 小柳，松本：醫學と生物学，9；188，1946.
- 27) Kodama: J. Biochem., 30; 283, 1939.
- 28) Leites: Biochem. Z., 184; 273, 1927.
- 29) 森：消化器病学，3；619，1938.
- 30) 村上：実験消化器病学，9；615，1934.
- 31) 中村：福岡醫大誌，20；647，1927.
- 32) 西野：外資函，23；607，1954.
- 33) Nomura: Tohoku J. Exp. Med., 12; 247, 1928.
- 34) 小野：岡山醫誌，46；1627，46；1749，46；1899，1934.
- 35) 大橋：実験消化器病学，8；683，1933.
- 36) 大森，三邊：最新醫學，7；259，1952.
- 37) 大島：実験消化器病学，7；13，1932.
- 38) 齋藤：光電比色計による臨床化学検査，南山堂。
- 39) Saxl a. Donath: Wien. Arch. Inn. Med., 13; 7, 1927.
- 40) Sinclair: J. Biol. Chem., 82; 117, 1929.
- 41) 115; 211, 1936.
- 42) Skramlik: Pfluger's Arch., 180; 1, 1920.
- 43) Staub: Naunyn-Schmiedeberg's Arch., 162; 420, 1931.
- 44) Tucker a. Eckstein: J. Biol. Chem., 121; 479, 1937.
- 45) 126; 117, 1938.
- 46) 津田：岡山醫誌，43；664，1931.
- 47) 塚田：外資函，23；215，1954.
- 48) 内野：醫學研究，10；1829，1936.
- 49) Van de Kammer: J. Biol. Chem., 177; 347, 1949.
- 50) Vezar a. Laszt: Biochem. Z., 276; 11, 1935.
- 51) 285; 356, 238; 351, 288; 356, 1936.
- 52) White: Duncan's Diseases of Metabolism, 158, 1947.
- 53) 安田：日生化会報，17；1，1942.
- 54) 日新醫學，32；501，1943.
- 55) 吉田：農化，13；120，1937.
- 56) 吉川：最新醫學，7；115，1952.
- 57) 財津：外資函，23；77，23；151，1954.